La génomique des cancers en 2015 Est-elle utile en pratique ?

Dr Corina Martinez Mena

Oncologie Médicale

- Définitions
- Historique
- Génomique dans le cancer du sein
- Utilité
- Problèmes
- Futur

- Chaque personne: 70.000 milliards de cellules
- Chaque cellule a un noyau qui contient nos chromosomes
- 23 paires de chromosomes:
  - 22 paires d'autosomes (communs aux hommes et femmes)
  - 1 paire sexuelle (XX, XY)

- Nos chromosomes sont composées d'ADN
- ADN: filament en double hélice qui porte nos gènes
- ADN est composé de 4 éléments chimiques qui constituent le code de notre patrimoine génétique: A-T-C-G
- 1 gène: 1 fraction d'ADN

- Sur cet ADN dans nos chromosomes se trouvent nos gènes

- Ils forment notre patrimoine génétique unique à chacun et transmis par nos parents

- C'est le mode d'emploi de notre organisme

- L'espèce humaine a +/- 35.000 gènes

  Cet ensemble est le GENOME

Génomique

- Interactions entre le génome et des facteurs non génomiques

- Utilisation de l'information moléculaire du patient pour: diagnostic, pronostic de traitement et prévention d'un cancer chez ce patient.

- Genomic medecine
- Precision medecine
- Precision oncology

- Génétique: étude de gènes et leurs effets

- Génomique: étude des fonctions et interactions de tous les gènes dans le génome, et leur interactions avec des facteurs environnementaux
  - Mutations hérités qui prédisposent à certains cancers
  - Mutations somatiques dans le processus de carcinogenèse
  - Variations génétiques protectrices/pathologiques
  - Pharmacogénomique

HAD: perte d'un gène suppresseur tumoral:

– Cancer sein/ovaire hereditaire: BRCA1/BRCA2

– Syndrome de Lynch (non polyposis colorectal cancer): MLH1/MSH2/MSH6

HAD: activation d'un oncogène:

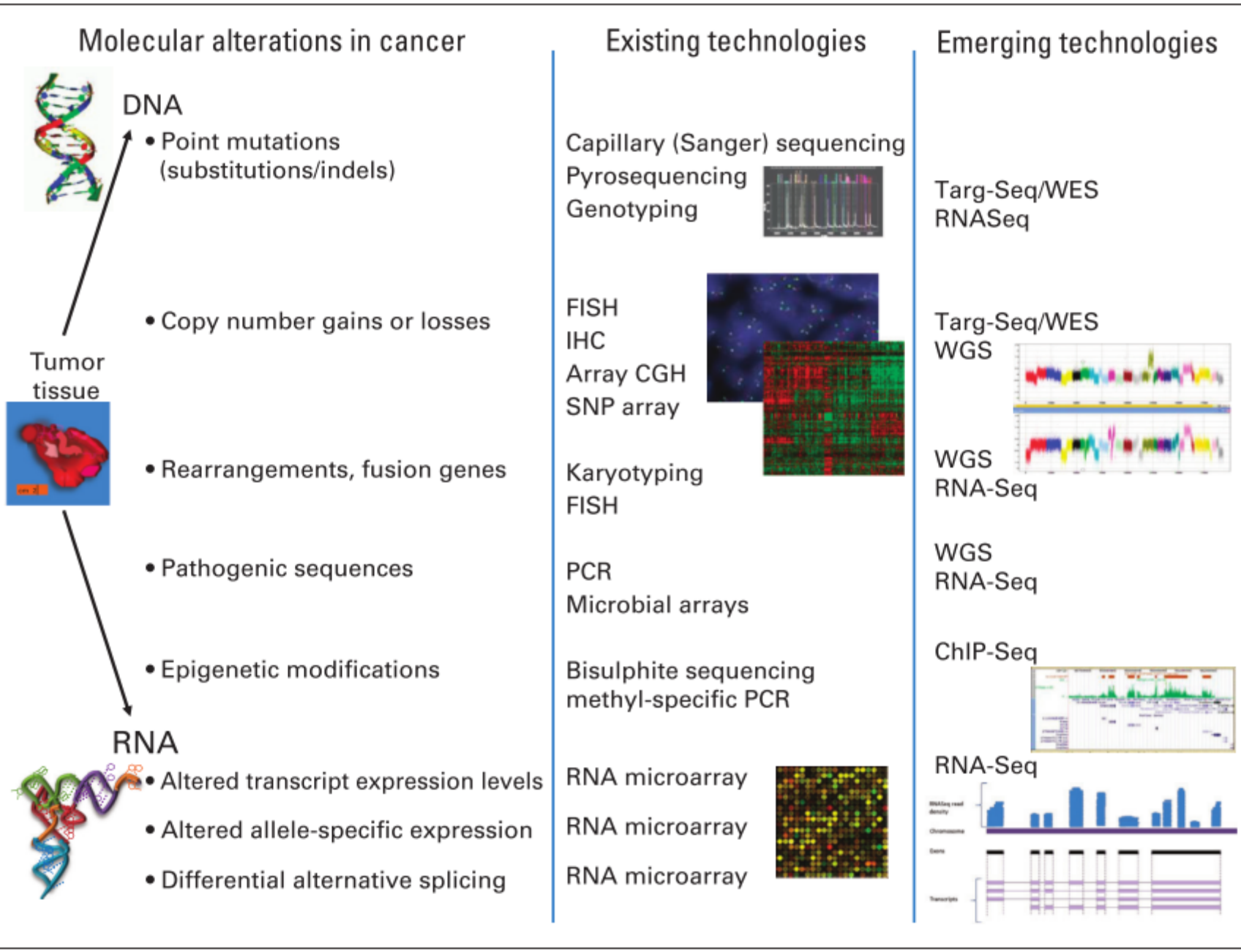
– mélanome cutané familial: CDK4

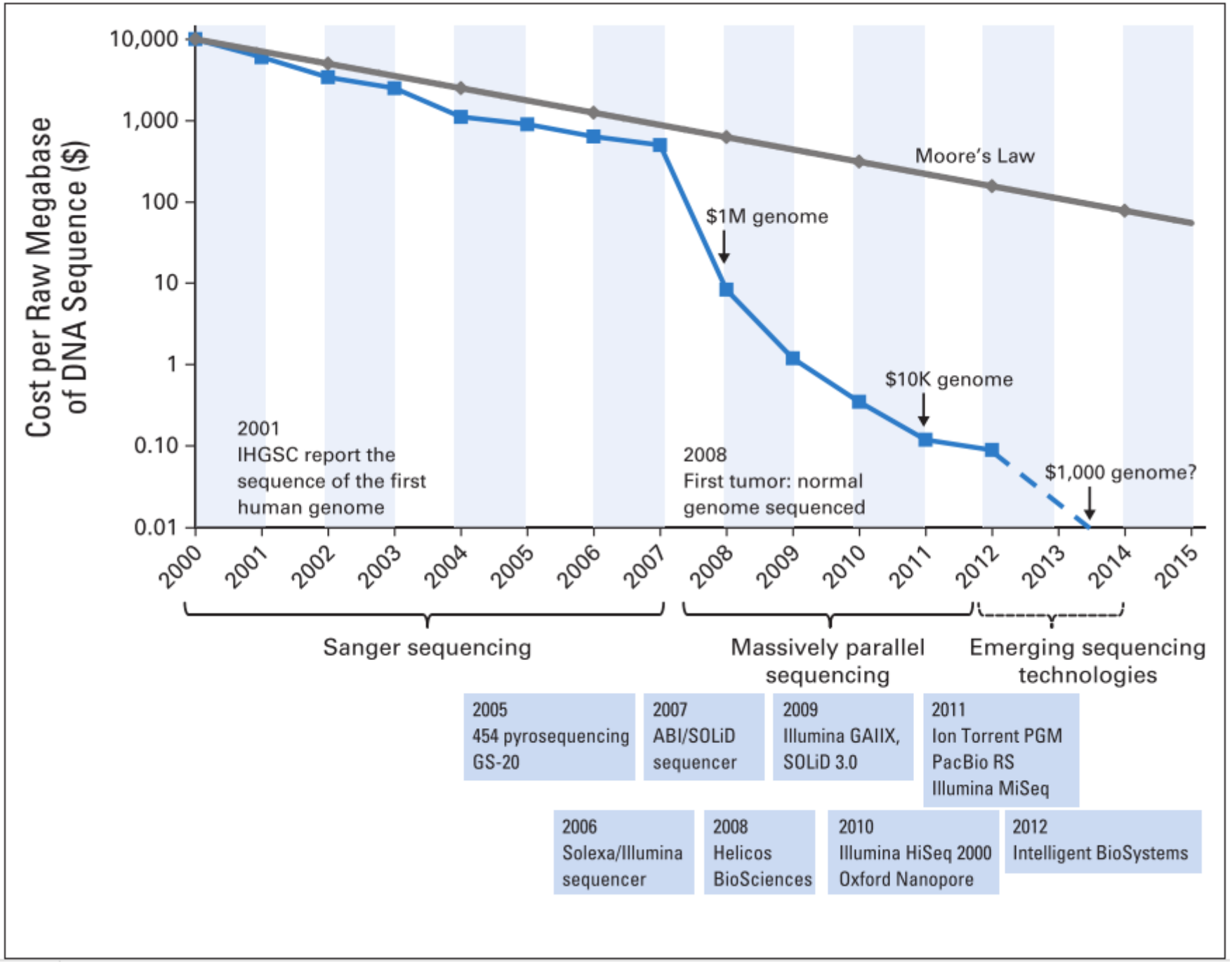
HAR: perte d'integrité du chromosome

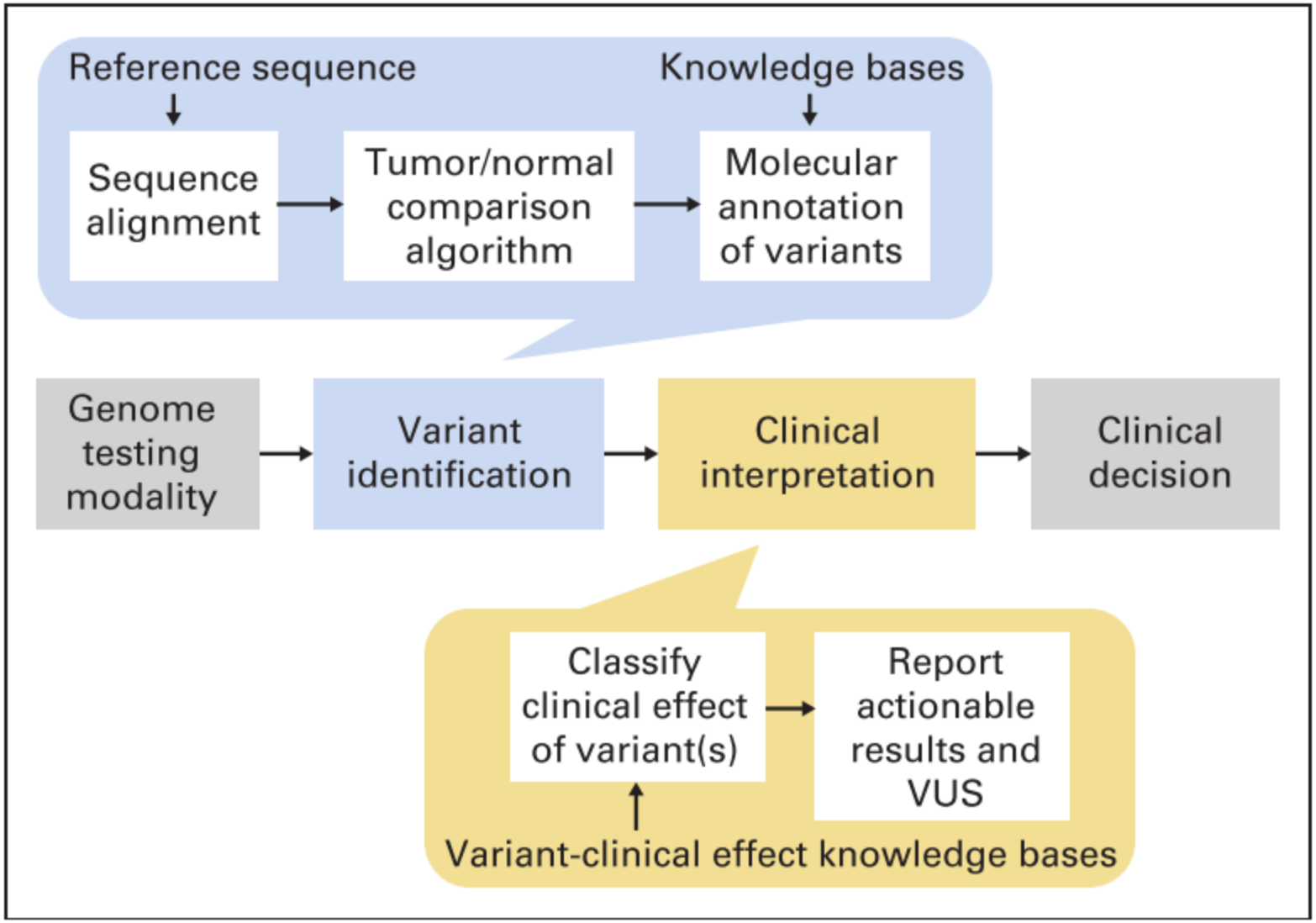
– Ataxia-telangiectasie, sein, lymphome: ATM

Molecular profiling

- Identification des variantes de DNA tumoral qui nous permettent d'avoir des informations Dx, pronostic, ou en relation avec le traitement
- Recherche de la mutation Ras dans les cancer colorectaux: résistance à des anti EGFR
- Mutation BRAF V600: bénéfice avec un traitement avec BRAF TKI: vemurafenib


Molecular alterations in cancer
Existing technologies
Emerging technologies
DNA
• Point mutations (substitutions/indels)
Capillary (Sanger) sequencing
Pyrosequencing
Genotyping
Targ-Seq/WES
RNASeq
• Copy number gains or losses
FISH
IHC
Array CGH
SNP array
Targ-Seq/WES
WGS
Tumor tissue
• Rearrangements, fusion genes
Karyotyping
FISH
WGS
RNA-Seq
• Pathogenic sequences
PCR
Microbial arrays
WGS
RNA-Seq
• Epigenetic modifications
Bisulphite sequencing
methyl-specific PCR
ChIP-Seq
RNA
• Altered transcript expression levels
RNA microarray
RNA-Seq
• Altered allele-specific expression
RNA microarray
• Differential alternative splicing
RNA microarray


Cost per Raw Megabase of DNA Sequence ($)
10,000
1,000
100
10
1
0.10
0.01
Moore's Law
$1M genome
$10K genome
$1,000 genome?
2001
IHGSC report the sequence of the first human genome
2008
First tumor: normal genome sequenced
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
Sanger sequencing
Massively parallel sequencing
Emerging sequencing technologies
2005
454 pyrosequencing GS-20
2007
ABI/SOLiD sequencer
2009
Illumina GAIIX, SOLiD 3.0
2011
Ion Torrent PGM
PacBio RS
Illumina MiSeq
2006
Solexa/Illumina sequencer
2008
Helicos BioSciences
2010
Illumina HiSeq 2000
Oxford Nanopore
2012
Intelligent BioSystems


Reference sequence
Knowledge bases
Sequence alignment
Tumor/normal comparison algorithm
Molecular annotation of variants
Genome testing modality
Variant identification
Clinical interpretation
Clinical decision
Classify clinical effect of variant(s)
Report actionable results and VUS
Variant-clinical effect knowledge bases

Cancer sein /ovaire BRCA1/2

- Test génétique depuis 1996

- Stratégies de diminution du risque:
  - Surveillance
  - Chimio prévention
  - Chirurgie prophylactique

Tests génomiques prédictif de risque dans le cancer du sein précoce

- Identification des patients à risque de récidive pour administration de chimiothérapie
- Population: RH+, Ganglions-,1-3 ganglions (Mindact) HER2-
- Oncotype Dx
- PAM50
- Mamaprint
- Breast cancer index

Comparaison entre classification moléculaire et immunohistochimique

Classification moléculaire (Perou)

- Basal like
- HER 2 enriched
- Luminal A
- Luminal B

Classification IHC

Luminal A: RH+, HER2-, KI67<14%

Luminal B: Ki 67>14% HER2+

Ki 67>14%, HER2-

HER2: RH- HER2+

Basal like: RH- HER2-

Impakt 2012 working group statement

- Utilisation de classification IHC pour RH et HER2
- Pas de support concernant l'utilisation de la classification moléculaire pour des décisions concernant un traitement systémique
- La taxonomie moléculaire du cancer du sein est bien plus complexe

Medecine personalisée

- Traitements ciblés innovateurs
- Développement d’essais cliniques plus adaptés
- Médecine préventive

Défis

- Protection de la privacité du patient
- Formation des médecins
- Régulation

- L’intégration des technologies génomiques dans la pratique médicale pose des défis:
  - Liens du monde médical avec l’industrie pharma
  - Publicité directe au public qui a peu de sources d’information objective

Evaluation of genomic applications in practice and prevention (EGAPP) working group

- Quel cadre pour le développement, implémentation et évaluation des tests génomiques?
- Peu de données cliniques supportent l'usage à outrance des tests génomiques pour soigner les patients. Lacunes dans les connaissances actuelles
- Protection des individus d'implémentations prématuré de tests génomiques

- Intérêts, langage, normes divers
- Geneticiens: l'information des tests a de la valeur intrinsèque
- Professionnels: evidence based médecine: les données intéressent si elles sont applicables à une situation clinique

EGAPP working group recommendation

- Insufficient evidence to make a recommandation for or against the use of tumor gene expression profiles in definde populations of women with breast cancer
- The EWG encourages further developement and evaluation of these technologies
- Sufficient evidence to recommend offering genetic testing for Lynch syndrome to individuals with newly diagnosed colorectal cancer to reduce morbidity and mortality in relatives

- La génomique pourrait avoir un effet transformateur sur la gestion de cancer agressif ou avancés

- Il est possible aussi que l'impact de la génomique soit plus limité:

  Si ce qui est « actionnable » est « constrained » par la toxicité du médicament, l'hétérogénéité tumorale ou la complexité de l'information génomique de la tumeur

- Autre alternative:

  L’impact peut être substantiel mais non transformateur, le profil génomique serait utile pour certains cancers, pas tous

MARCH 30, 2026

TIME

Both of these women have brain tumors.

One is beating the odds.

CLOSING THE CANCER GAP

BY ALICE PARK